


⑤ & Search Report ③

PRODUCTION OF N-BENZYLMALIMIDE

Patent Number: JP4021661
Publication date: 1992-01-24
Inventor(s): MAEMOTO SHUNICHI; others: 03
Applicant(s):: KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD
Requested Patent:  JP4021661
Application Number: JP19900124617 19900515
Priority Number(s):
IPC Classification: C07C233/32 ; C07C231/08
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE:To readily and economically obtain the subject compound in high purity at a high concentration and a low cost in one pot by heating N- benzyl-3(or 2)-hydroxysuccinamic acid in an organic solvent and carrying out cyclizing reaction and imidation.

CONSTITUTION:N-Benzyl-3-hydroxysuccinamic acid expressed by formula I or N-benzyl-2-hydroxysuccinamic acid expressed by formula II is mixed with an aprotic polar solvent such as methyl isobutyl ketone in an amount of 0.2-30 times, preferably 0.2-5.0 times expressed in terms of weight, and the resultant mixture is stirred at 110-120 deg.C, preferably 120-160 deg.C internal temperature for 1-10hr to carry out cyclizing reaction, while preferably removing water. Thereby, cyclization and imidation are performed. After completing the reaction, the solution is cooled to filter crystals or crude crystals obtained by cooling are redissolved in a solvent, washed with a weak alkaline aqueous solution, then concentrated, recrystallined, etc., to afford the objective compound useful as a raw material for medicines, agricultural chemicals, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-21661

⑤ Int. Cl.³

C 07 C 233/32
231/08

識別記号

庁内整理番号

7106-4H
7106-4H

⑬ 公開 平成4年(1992)1月24日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 N-ベンジルリンゴ酸イミドの製造法

⑰ 特 願 平2-124617

⑱ 出 願 平2(1990)5月15日

⑲ 発 明 者	前 本 俊 一	兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63
⑲ 発 明 者	森 夏 樹	兵庫県高砂市西畑3丁目4-18
⑲ 発 明 者	末 永 義 弘	兵庫県高砂市高砂町沖浜町3-6-31
⑲ 発 明 者	長 谷 川 淳 三	兵庫県明石市大久保町高丘2丁目13-4
⑲ 出 願 人	鐘淵化学工業株式会社	大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
⑲ 代 理 人	弁理士 朝日奈 宗太	外2名

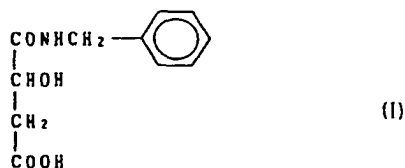
明 細 書

1 発明の名称

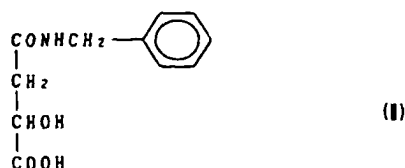
N-ベンジルリンゴ酸イミドの製造法

2 特許請求の範囲

- 1 式(I)で示されるN-ベンジル-3-ヒドロキシ
スクシンアミド酸(I):



または式(II)で示されるN-ベンジル-2-ヒドロ
キシスクシンアミド酸(II):



を有機溶媒中で加熱し閉環させることを特徴
とするN-ベンジルリンゴ酸イミドの製造法。

- 2 有機溶媒が非プロトン性極性溶剤である請
求項1記載の製造法。
3 有機溶媒がメチルイソブチルケトンである
請求項2記載の製造法。

3 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は医薬、農薬などの原料として有用な
N-ベンジルリンゴ酸イミドの有利な製造法に関
する。

[従来の技術]

N-ベンジルリンゴ酸イミドを製造する方法と
しては、リンゴ酸とベンジルアミンとを無溶媒
で直接加熱反応させる方法が知られている(特
開昭61-63652号公報)。

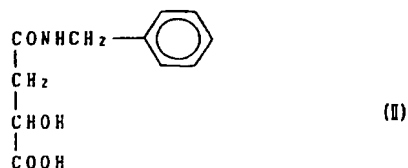
しかしこの方法では、仕込時にリンゴ酸とベ
ンジルアミンを混合したときに生ずる塩が固化
して攪拌不能となるためにこれを溶融せねばな

らず、通常のグラスライニングタンクなどで工業的に実施するのはきわめて困難である。

一方、シンセティック・コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、13巻 (13号)、1117-1123 頁 (1983年) には、リンゴ酸のエタノール溶液にベンジルアミンのエタノール溶液を添加後加熱して水およびエタノールを留去し、さらにベンゼンを加えて水を共沸留去する方法が記載されているが、この方法では水、エタノールおよびベンゼンの分離回収に多大の費用を要するので、経済的に有利な製造法とは言い難い。

〔発明が解決しようとする課題〕

以上述べたように現在知られている N-ベンジルリンゴ酸イミドの製造法は、操作性、経済性、製品純度などの面から工業的に実施するにあたり満足できるものではない。本発明の目的は、従来の方法に比較して純度の高い N-ベンジルリンゴ酸イミドを簡便な方法で安価に製造する方法を提供することにある。



を有機溶媒中で加熱し閉環させることを特徴とする N-ベンジルリンゴ酸イミドの製造法に関する。

〔実施例〕

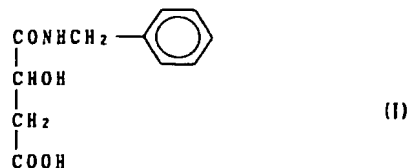
以下本発明について詳細に説明する。

N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸または N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸 (以下、両者を併せてモノアミド類という) を脱水閉環しイミド化するには、モノアミド類を 0.2~30 倍量 (重量、以下同じ)、好ましくは 0.2~5.0 倍量の有機溶媒と混合し、内温 110~200℃ で、好ましくは 120~160℃ で 1~10 時間攪拌することにより目的物をうるることができる。原料に用いるモノアミド類としては、N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸、

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、N-ベンジルリンゴ酸イミドを製造する方法について研究を続けてきた結果、N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸または N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸を有機溶媒中で加熱することにより N-ベンジルリンゴ酸イミドを容易に純度よく合成できることを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、式 (I) で示される N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸 (I) :



または式 (II) で示される N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸 (II) :

N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸またはそれらの任意の比率の混合物があげられ、それらはまた、リンゴ酸、ベンジルアミンを含むものでもよく、含水しているものでもよい。

有機溶媒としては、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶剤、2-プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、メチルイソブチルケトン (以下、MIBK という)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルセトアミドなどの非プロトン性極性溶剤など、一般に工業的に用いられる有機溶剤を単独でまたは 2 種以上を混合して用いることができるが、なかでも上記のようなベンゼン系溶剤または非プロトン性極性溶剤から選ばれる単独または 2 種以上の混合溶剤を用いるのが好ましい。また、ベンゼン系溶剤、MIBK のように水と分離可能な溶剤を用いるばあいには、水を除きながら実施できるので好ましい。すなわち、このような溶剤を用いたばあいには、水分離器を用い

ることにより水を除きながら反応を進行させることができる。反応終了後、溶液を(1)冷却して結晶を析取するか、(2)溶液を冷却してえられる粗結晶、または溶媒を留去して濃縮した溶液からえられる粗結晶を再び溶媒に溶かし、弱アルカリ性水溶液で洗浄後濃縮、再結晶することにより目的物をうるることができる。

さらに精製を行なうばあいには、冷却晶析、抽出、活性炭処理、活性アルミナ処理、再結晶など通常の精製法を適用することができる。

出発物質であるモノアミド類は精製が容易なので、これらを出発原料として製造されたN-ベンジルリンゴ酸イミドは純度が高く、かつ安価である。

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

参考例 1

[リンゴ酸クロラリド(5-カルボキシメチル-2-トリクロロメチル-4-オキソ-1,3-ジオキソ

ラン)の合成]
時間攪拌のち反応液を水にあげ、塩化メチレン層を分離した。さらに水層から酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせて炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮して粗生成物 36.2g(収率90%)をえた。この一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサシ:酢酸エチル=3:1)で精製して、融点 131~135℃のN-ベンジル-5-カルバモイルメチル-2-トリクロロメチル-4-オキソ-1,3-ジオキソランをえた。

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ ppm(内部標準TMS):
2.90 (m, J=4Hz, 2H)、4.45 (d, J=6Hz, 2H)、4.76 ~ 4.95(m, 1H)、5.66 ~ 6.25(br., 1H)、5.86 ~ 5.95(m, 1H)、7.13 ~ 7.51(m, 5H)

参考例 3

[N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸の合成]

参考例 2 でえたN-ベンジル-5-カルバモイル

ラン)の合成]

DL-リンゴ酸 26.4gおよび抱水クロラール 37.6gの混合物に、濃硫酸50mlを加え、室温で4.5時間攪拌後、室温で20時間放置した。反応混合物を氷水にあげ、さらに0.5時間攪拌したのち、濾過した。えられた結晶を水洗いのち、酢酸エチル 800mlにとかし、無水の硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して、リンゴ酸のクロラリド48.4gをえた。このものの融点は 173 ~ 175℃であり、収率は94%であった。

参考例 2

[N-ベンジル-5-カルバモイルメチル-2-トリクロロメチル-4-オキソ-1,3-ジオキソランの合成]

リンゴ酸クロラリド30.0gと、塩化チオニル 120 mlを混合し、攪拌しながら、4時間還流した。室温下に減圧で塩化チオニルを反応液から留去したのち、えられた酸塩化物に塩化メチレン300 mlを加え、氷冷下で攪拌しながら16.3gのベンジルアミンを滴下した。氷冷下さらに2

メチル-2-トリクロロメチル-4-オキソ-1,3-ジオキソランの粗生成物 25gを THF(テトラヒドロフラン) 1ℓに溶かし、1N NaOH 水溶液 195mlを加えて、2時間還流下に攪拌した。反応液を冷却し、室温で 1N の塩酸 195mlを加えて中和後濃縮した。えられた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサシ:酢酸エチル=1:50)して、11.3gのN-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸をえた(収率71%)。このものはエタノールより再結晶した。

融点 119~120℃

R_f = 0.33(酢酸エチル:メタノール=1:1)
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3600~2300、1710、1650、1580、1430、1280、1140、740、700

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, アセトン- d_6) δ ppm(内部標準TMS):

2.51 ~ 3.01(m, 2H)、4.45 (d, J=6Hz, 2H)、4.33 ~ 4.59(m, 1H)、7.16 ~ 7.49(m, 5H)、7.62 ~ 8.24(br., 1H)

実施例 1

N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸 10.0g(44.8ミリモル)を MIBK 50ml と混合し、水分離器を用い、生成水を共沸除去しながら3時間還流下に攪拌した。そののち MIBK 35 ml を留去し、生成物および MIBK 15 ml を含む反応液を -15℃ まで徐々に冷却した。析出した結晶を濾取し真空乾燥して融点 111~114℃ の N-ベンジルリンゴ酸イミドの結晶 7.44g をえた(収率 81%)。

このものの結晶はガスクロマトグラフィー(3% Silicone ov-22/Unipori HP, カラム温度 220℃、N₂ 圧 0.7kg/cm²)で分析を行なったところ純度は 99% であった。

実施例 2

反応溶媒をトルエンとした以外は実施例 1 と同様に反応を行なった。そののち反応液を -10℃ まで徐々に冷却して粗結晶をえたのち、これを酢酸エチルに溶かして飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナト

参考例 1 でえたリンゴ酸クロラリド 25.0g をトルエン 1ℓ に溶解し、攪拌しながら、トリエチルアミン 9.6g を加え、つづいてベンジルアミン 11.2g を加えたのち、95~105℃ で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で 2 回抽出後、水層を 6N 塩酸で pH 2 に調節し、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。えられた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸 0.7g をえた(収率 51%、m.p. 103~104℃)。

実施例 5

N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸を原料とした以外は実施例 1 と同様に反応を行なって 7.25g の目的物をえた(収率 79%、m.p. 113~115℃)。純度は 99% であった。

実施例 6

N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸を原料とした以外は実施例 2 と同様に反応を行

リウムで乾燥後濾過、濃縮してえた結晶を再びトルエン 60ml を加え加熱して溶解したのち、徐々に -10℃ にまで冷却した。析出した結晶を濾取し真空乾燥して目的物 5.88g をえた(収率 64%、m.p. 113~115℃)。

実施例 3

N-ベンジル-2-ヒドロキシスクシンアミド酸 10.0g(42.9ミリモル)を N,N-ジメチルホルムアミド 50ml と混合し、4 時間還流した。そののち減圧下、N,N-ジメチルホルムアミドを留去後、粗生成物を酢酸エチルに溶かし、実施例 2 と同様の抽出、再結晶操作を行なって 5.32g の目的物をえた(収率 58%、m.p. 112~115℃)。

実施例 4

反応溶剤をジメチルスルホキシドとした以外は実施例 3 と同様に反応を行なって 4.87g の目的物をえた(収率 53%、m.p. 112~115℃)。

参考例 4

[N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸の合成]

なって 6.00g の目的物をえた(収率 61%、m.p. 111~114℃)。

実施例 7

N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸を原料とした以外は実施例 3 と同様に反応を行なって 5.05g の目的物をえた(収率 55%、m.p. 113~115℃)。

実施例 8

N-ベンジル-3-ヒドロキシスクシンアミド酸を原料とした以外は実施例 4 と同様に反応を行なって 5.05g の目的物をえた(収率 55%、m.p. 112~114℃)。

[発明の効果]

本発明の方法によれば、モノアミド類を有機溶媒中で加熱することによって閉環イミド化することができるので、反応から晶析による結晶採取までをきわめて高濃度かつワンポットで実施でき、非常に高い生産性をもって高純度の N-ベンジルリンゴ酸イミドを経済的に製造できる。